Concours d'Agrégation de Médecine, Janvier 1907

EXPOSÉ DES TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Docteur PAUL VANSTEENBERGHE

Chef des Travaux à la Faculté de Médecine de Lille.

LILLE
IMPRIMERIE CENTRALE DU NORD
Anne Mon MASSART
12, rue Lepelletier, 12

1907

TITRES

Lauréat de la Faculté des Sciences de Lille, 1897
(Médaille d'argent)

Licencié ès Sciences (7 Juillet 1898)

Préparateur de Zoologie à la Faculté des Sciences de Lille
(Novembre 1898)

Lauréat de la Faculté de Médecine, 1900
(Medaille d'argent)

Docteur en Médecine (Juillet 1901)

Lauréat de la Faculté de Médecine, 1901
(1er prix de Thèse : Médaille d'or)

Chef des Travaux pratiques de Bactériologie
à la Faculté de Médecine de Lille (Novembre 1901)

Chef du Laboratoire de Bactériologie Médicale et de la Rage
à l'Institut Pasteur de Lille (Novembre 1901)

Médaille d'argent des Épidémies, 1903

Professeur d'Hygiène industrielle
à l'École supérieure de Commerce de Lille, 1905

Membre de la Société de Médecine du Nord, 1906

ENSEIGNEMENT

Conférences et Travaux pratiques de Bactériologie Médicale

Années 1901-1902
» 1902-1903
» 1903-1904
» 1904-1905
» 1905-1906

Conférences d'Hygiène industrielle à l'Ecole supérieure de Commerce de Lille, 1905-1906

INDEX DES TRAVAUX

D'APRÈS L'ORDRE DE DATE DES PUBLICATIONS

1901

Contribution à l'étude des sérums antialbumineux (Thèse de Doctorat) Lille.

1902

Un procédé nouveau d'obtention et de conservation d'un sérum précipitant le sang humain (Comptes rendus *Société de Biologie*, 1er Mars. Avec la collaboration du Docteur Arthus).

1903

Les vaccinations antirabiques à l'Institut Pasteur de Lille (*Annales de l'Institut Pasteur*. Septembre,.

Procédé de conservation du virus rabique à l'état sec (Comptes rendus *Société de Biologie*, 19 Décembre).

Les vaccinations antirabiques à Lille (Comptes rendus des *Travaux de l'Institut Pasteur*).

1904

Observation d'un cas d'urémie nerveuse traitée par la ponction lombaire (*Société de Médecine du Nord*, 23 Décembre. Avec le Docteur Breton).

1905

Urémie nerveuse améliorée par la ponction lombaire (*Écho Médical du Nord*, 5 Février. Avec le Docteur Breton).

Deux cas de pseudo-rhumatisme au cours de la fièvre typhoïde (*Écho Médical du Nord*, 26 Février. Avec le Docteur Breton).

Note sur les arthrites typhiques (*Société centrale de Médecine du Nord*, 9 Octobre. Avec le Docteur Breton).

Les arthrites typhiques. Étude clinique et expérimentale (*Province Médicale*, 18 et 25 Novembre. Avec le Docteur Breton).

Rhumatisme tuberculeux franc aigu au cours d'une tuberculose pulmonaire (*Écho Médical du Nord*, 2 Juillet. Avec le Dr Breton).

Leucocytose digestive dans le cancer de l'estomac (*Société de Médecine du Nord*, 8 Mai. Avec le Docteur Breton).

La leucocytose digestive. Sa valeur diagnostique (*Archives de Médecine expérimentale*, Juillet. Avec le Docteur Breton).

Le méningocoque et la méningite cérébro-spinale expérimentale (*Écho Médical du Nord*, 28 mai. En collaboration avec le Dr Grysez).

Deux cas de méningite cérébro-spinale (*Société de Médecine*, 8 Décembre. Avec le Docteur Breton).

Même sujet (*Écho Médical du Nord*, 24 Décembre).

Communication sur le méningocoque (*Société de Médecine*, 8 Déc.).

Sur l'origine intestinale de l'anthracose pulmonaire (*Annales de l'Institut Pasteur*, Décembre. Avec le Docteur Grysez).

1906

Contribution à l'étude du méningocoque (*Annales de l'Institut Pasteur*, Janvier. Avec le Docteur Grysez).

Un cas de pleurésie purulente à bacilles de Pfeiffer (*Écho Médical du Nord*, 3 Juin).

L'action des rayons de Rœntgen sur la tuberculose cutanée expérimentale (*Écho Médical du Nord*, 15 Juillet. Avec le Docteur Sonneville).

Sur la pénétration des poussières minérales et des graisses à travers la paroi du tube digestif (*Presse Médicale*, 11 Août. Avec le Docteur Sonneville).

Sur l'origine intestinale de la pneumonie et d'autres infections phlegmasiques du poumon (Comptes rendus *Société de Biologie*, Juillet).

Même sujet (*Presse Médicale*, 1er Septembre. Avec la collaboration des Docteurs Calmette et Grysez).

L'anthracose pulmonaire physiologique d'origine intestinale (Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 3 Décembre).

Même sujet (Comptes rendus *Société de Biologie*, 8 Décembre. Avec la collaboration des Docteurs Calmette et Grysez).

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

PREMIÈRE PARTIE

BACTÉRIOLOGIE GÉNÉRALE

Contribution à l'étude des sérums antialbumineux : Anticorps albumineux

(Thèse de Lille, Juillet 1901).

Un procédé nouveau d'obtention et de conservation d'un sérum précipitant le sérum de sang humain

(Comptes Rendus *Société de Biologie*, 1er mars 1902. En collaboration avec le docteur Arthus).

Dans notre thèse de doctorat, faite à l'Institut Pasteur de Lille, sous la direction de notre maître le Professeur Calmette, nous nous sommes occupé des sérums précipitants, dont la préparation venait d'être signalée par MM. Bordet, Tschistonitch, Uhlenhut, etc.

Ces différents auteurs avaient démontré que lorsqu'on injecte à un animal d'une espèce donnée le sang d'un animal d'une espèce différente, le sérum de l'animal inoculé acquérait deux propriétés nouvelles : 1° il agglutinait et dissolvait les hématies ; 2° il produisait *in vitro* un abondant précipité dans le sérum injecté.

Comme les propriétés agglutinante et hémolytique, la propriété préci-

pitante était acquise sous l'influence d'injections répétées ; comme elles, elle était spécifique, c'est-à-dire que le sérum d'un lapin inoculé par exemple avec du sérum de cheval, précipitait *in vitro* le sang de cheval et celui-là seulement.

De suite les observateurs précités avaient songé à utiliser cette réaction pour caractériser les sangs des différentes espèces animales et l'on étudiait en médecine légale les moyens d'appliquer cette propriété à la reconnaissance des taches de sang humain ; mais pour obtenir le sérum nécessaire, il était indispensable d'inoculer à des animaux du sérum humain aseptique, difficile à obtenir en grande quantité, et de plus le sérum précipitant préparé de la sorte se conservait très mal.

Après avoir vérifié par de très nombreuses expériences les conclusions de nos prédécesseurs, nous avons montré avec M. Arthus que l'on peut obtenir très commodément le sérum nécessaire aux médecins légistes, et cela de la façon suivante : on remplace le sang humain par du liquide d'ascite, liquide que l'on peut se procurer très facilement stérile et en grande abondance.

Les inoculations de ce liquide sont faites au chien, qui fournit plus de sérum que le lapin et qui peut être saigné plusieurs fois de suite sans inconvénients.

Au lieu de conserver le sérum aseptiquement, ce qui est difficile dans la pratique, nous l'avons additionné d'un volume égal de solution de fluorure de sodium à 4 % dans l'eau distillée et nous avons pu garder ainsi très longtemps un sérum fluoré avec toutes ses propriétés précipitantes.

Il y avait donc là un procédé très simple qui permettait de faire entrer dans la pratique médico-légale l'emploi des sérums précipitants.

Mais la spécificité zoologique n'est pas seule en cause dans la production du phénomène de précipitation ; nous avons pu démontrer qu'à la spécificité physiologique venait s'ajouter la spécificité de substance.

En effet, au lieu d'opérer comme nos devanciers, au lieu d'injecter à des animaux des produits vivants si l'on peut s'exprimer ainsi, c'est-à-dire ces mélanges complexes que sont le lait, le sérum, le blanc d'œuf, nous nous sommes adressé à leurs composants chimiques. Nous avons recherché ainsi la part qui revenait à chacune de leurs albumines dans la production des phénomènes de précipitation.

Séparons par les procédés chimiques ordinaires les diverses substances albuminoïdes du sérum d'un animal donné ; purifions-les le mieux possible, remettons-les en dissolution dans des liquides appropriés et inoculons-les séparément à des animaux d'une espèce différente : nous constaterons que seules les solutions renfermant de la globuline engendrent la propriété précipitante, celles qui contiennent de la sérine, des nucléo-albumines, des protéoses, ne la produisent pas.

Ces mêmes phénomènes vont se répéter si l'on prépare séparément

les différents composants chimiques du lait, de l'œuf, de l'urine ; encore ici la caséine et les globulines empruntées à des liquides organiques ou à des tissus d'animaux d'espèces déterminées, communiquent au sérum des animaux inoculés la propriété de précipiter *in vitro* les solutions de substances ainsi injectées et celles-là seulement.

Nous étions donc en possession d'une méthode nouvelle nous permettant d'établir un certain nombre de faits discutés en chimie biologique.

On sait que les chimistes sont loin d'être d'accord sur la valeur des réactions qui permettent de séparer par les sels neutres et de caractériser les matières albuminoïdes. La réaction biologique s'ajoutant à toutes celles fournies par la chimie nous a permis d'apporter un argument de plus pour la spécificité de ces différentes substances.

En outre il était impossible aux physiologistes de démontrer d'une façon parfaite que les albumines du sang et du lait, du sang et de l'œuf, du sang et de l'urine, étaient absolument identiques. De nombreuses théories avaient avancé par exemple que dans l'albuminurie la substance qui passait dans l'urine était très différente de l'albumine du sérum.

Nos expériences portant sur les composants chimiques de ces produits organiques, nous ont permis d'établir la parenté indiscutable des albumines de l'œuf et du sang de la poule, des lacto-globulines du sang et du lait de la vache, l'identité des différentes espèces de caséines, etc. Nous avons précisé de plus les conditions dans lesquelles apparaissait la propriété précipitante, et nous avons pu montrer que cette propriété existait dans le sang circulant et qu'elle n'était pas atténuée par la présence de différents composés chimiques. Nous avons vu également qu'il s'agissait d'une véritable coagulation de l'albumine étrangère, coagulation due à une diastase que nous avons pu séparer par les procédés normaux usités en physiologie. Cette diastase, redissoute dans l'eau salée, agit comme le sérum frais et perd toute son activité quand on chauffe à 70° le liquide qui la renferme.

Nous devons signaler en terminant que nos recherches ont servi de base à la découverte de l'anaphyllaxie chez des animaux traités par des sérums étrangers, découverte qu'a faite M. Arthus, car nous avons démontré que les animaux supportaient de plus en plus mal les injections de matières albumineuses et que l'on obtenait chez eux, après un certain nombre d'inoculations, d'énormes abcès aseptiques.

Voici *in extenso* les conclusions de notre travail :

Si l'on injecte à un animal des albuminoïdes empruntées à des animaux d'espèce différente, le sérum de l'animal ainsi préparé acquiert la propriété de précipiter *in vitro* les substances dont on s'est servi.

Cette réaction ne devient manifeste qu'après plusieurs injections, elle paraît augmenter à mesure que les injections se répètent et que la quantité d'albumine introduite augmente.

De plus elle est spécifique : le sang d'un lapin préparé avec des albumines provenant d'un animal d'une espèce donnée, ne précipitera que ces albumines et non celles d'une espèce voisine.

La réaction se produit aussi bien quand on se sert, au lieu de liquides physiologiques comme le lait. le sérum, le blanc d'œuf, des matières albuminoïdes qui les composent. Dans tous les cas, c'est la globuline qui produit la propriété précipitante — l'albumine paraît sans action.

Les sels les plus divers n'influencent pas cette propriété qui existe dans le sang circulant, est détruite par le chauffage à 70° et paraît due à la présence, dans le sang de l'animal immunisé, d'une substance précipitable par l'alcool et active après redissolution.

On a vu que les propriétés physiologiques des sérums antialbumineux trouvaient leur application en médecine légale dans la recherche des taches de sang humain.

Nous avons montré que leurs propriétés chimiques permettaient de résoudre un certain nombre de questions controversées, telles que la valeur des sels neutres comme moyen de séparation des diverses albumines, la constitution chimique exacte du lait, l'identification des albumines du sang et de l'urine, du sang et du lait.

Les vaccinations antirabiques à l'Institut Pasteur de Lille

(*Annales de l'Institut Pasteur*, septembre 1903).

Procédé de conservation du virus rabique à l'état sec

(Comptes Rendus de la *Société de Biologie*, 19 décembre 1903).

Les vaccinations antirabiques

(Comptes Rendus des Travaux de l'Institut Pasteur, 1903).

Comme chef du service de la rage, je fus chargé de publier la statistique des 1807 cas traités à l'Institut Pasteur de Lille pendant les sept premières années de fonctionnement du service.

Toutes les personnes mordues ont été traitées pendant 18 à 21 jours, par des émulsions de moelles atténuées par la dessiccation comme dans le procédé indiqué par Pasteur, et conservées dans la glycérine stérilisée suivant la méthode préconisée par MM. Roux et Calmette. Cette méthode, extrêmement commode à mettre en œuvre dans les Instituts où l'on n'a que peu de malades à traiter chaque année, nous a donné les meilleurs résultats.

En effet, sur ces 1807 malades, 457 avaient été mordus par des chiens dont la rage a été expérimentalement constatée à l'Institut; 784 nous apportaient des certificats de vétérinaires ayant diagnostiqué la rage chez le chien mordeur; 566 avaient été mordus par des animaux suspects.

Quatre personnes seulement ont succombé après traitement. La mortalité s'élève donc à 0,22 0/0.

Au cours de très nombreuses recherches sur les propriétés du virus rabique, j'ai été amené à indiquer un procédé simple de conservation de ce virus à l'état sec.

On sait que la dessiccation agit très rapidement sur le virus rabique pour l'atténuer et le détruire : l'action combinée de l'oxygène de l'air et de la dessiccation est la base du traitement pastorien.

Après six à sept jours d'exposition dans l'air sec, les moelles de lapins morts de rage fixe se montrent la plupart du temps inactives.

La dessiccation agit d'autant plus vite que la couche de substance nerveuse est plus mince. Galtier a constaté que du virus rabique étalé

sur du papier à filtrer était absolument inactif après quatre jours d'exposition à l'air.

J'ai observé que si l'on dessèche très rapidement, non plus en présence de l'air, mais dans le vide sulfurique, une bouillie de cerveau rabique *étalée en couche très mince*, le produit obtenu est capable de donner la maladie aux lapins dans le même délai que le cerveau frais.

Il suffit d'opérer la dessiccation *à l'obscurité*, en vingt-quatre heures au plus.

Le cerveau rabique sec ainsi préparé ne s'atténue plus par un séjour prolongé à l'étuve à 23 degrés dans un appareil à dessiccation analogue à celui que l'on emploie pour les moelles. J'ai pu conserver pendant des mois entiers, sur de la potasse caustique ou du chlorure de calcium, du cerveau sec étalé en couche mince à l'air ou dans le vide.

Gardé à l'obscurité en tubes scellés ou bouchés à l'ouate, sans précautions spéciales, le cerveau rabique sec conserve sa virulence primitive pendant de longs mois (six mois et plus).

Ce fait, en outre des considérations théoriques auxquelles il peut donner lieu, est utile à connaître au point de vue pratique, pour le transport facile du virus rabique à de longues distances De plus, dans le traitement de la rage par les dilutions virulentes suivant le procédé d'Hôgyès, ce cerveau sec, pouvant se conserver longtemps actif, se peser et s'émulsionner parfaitement, semble répondre à toutes les exigences de cette méthode.

DEUXIÈME PARTIE

PATHOLOGIE INTERNE ET EXPÉRIMENTALE

Urémie à forme nerveuse, améliorée par la ponction lombaire

(*Société de médecine*, 23 décembre 1904, *Echo médical du Nord*, 5 février 1905, en collaboration avec le docteur Breton).

Il s'agissait d'un malade atteint de néphrite de cause inconnue et présentant des phénomènes d'urémie nerveuse.

Le malade fut traité avec succès par la ponction lombaire. L'observation comporte en sus de l'analyse clinique du cas que nous publions, de l'étude chimique et bactériologique du liquide recueilli, des commentaires que nous résumons ci-après.

Nous avons été amenés à faire cette ponction par la lecture des observations encourageantes publiées depuis 1896, par MM. Segelken, Nolke, Brasch, Pierre Marie et Guillain, Legendre, Scherb, Wail, Seffert, Castelain et Surmont, Castaigne. Ces observations notent, tantôt une amélioration, tantôt un résultat thérapeutique négatif. Jamais l'intervention ne fut préjudiciable au malade. Les résultats statistiques sont les suivants : sur un total de vingt-trois cas, y compris le nôtre, on a obtenu 15 guérisons, 3 améliorations, une prolongation apparente de la période d'état, 4 morts par progrès de la maladie. Ces 4 morts ont été observés par Castaigne et c'est dans ces cas que l'inoculation aux animaux a abouti à une intoxication fatale. Une réserve d'ailleurs s'impose en ce qui concerne le résultat définitif de la ponction : tous les malades considérés comme guéris, exception faite de ceux de MM. Castelain, Surmont et Castaigne, n'ont pas été suivis à longue échéance. Nous ignorons donc si la guérison a été durable et définitive. Quoi qu'il en soit, le fait clinique indéniable est l'amélioration passagère notée dans la majorité des cas. Personnellement, l'état du malade que nous avons observé a paru se ressentir favorablement d'une

ponction lombaire. Les bienfaits ne semblent pas en avoir été complets, puisque cinq jours après, certains symptômes cérébraux d'insuffisance rénale ont reparu.

Quelle est la cause de cette amélioration qu'ont signalée presque tous les auteurs ? La question est difficile à résoudre, car la cause de l'urémie cérébrale nous échappe encore. On a cru trouver dans l'étude du liquide céphalo-rachidien, recueilli au cours de cette maladie, des documents qui peuvent éclairer cet important problème. Dans le cas qui nous occupe, l'examen du liquide nous révéla les particularités suivantes : 1° une assez forte proportion d'urée, 2 grammes par litre (Comba est le seul auteur qui ait signalé la présence d'urée à dose élevée dans la sérosité); 2° une teneur en chlorures considérable, 8 gr. 6, alors que normalement, le taux varie entre 5 et 7 grammes ; 3° l'absence complète de formes microbiennes et d'éléments cellulaires (leucocytes et cellules endothéliales) permettant de rejeter l'hypothèse d'inflammation et de réaction méningée; 4° enfin la non toxicité du liquide céphalo-rachidien injecté à doses massives dans la substance cérébrale d'animaux.

Comment, partant de ces données, expliquer les résultats obtenus ? Les auteurs qui se sont occupés de la question ont émis deux hypothèses : l'une admettant l'action mécanique de la ponction et la décompression, l'autre le rôle chimique de désintoxication. La première suffit à expliquer, dans le cas qui nous intéresse, l'amélioration des troubles visuels par l'œdème péri-papillaire, la disparition de la céphalalgie par l'hypotension consécutive à la ponction, le retour assez rapide des accidents par reproduction de liquide. Elle a contre elle l'absence de pression constatée, la faible quantité recueillie, la lenteur d'apparition des phénomènes de décompression.

La deuxième théorie, plus séduisante au premier abord, peut expliquer les guérisons obtenues dans certains cas. Elle s'appuie sur la composition chimique du liquide et a pour elle la preuve expérimentale : Castaigne ayant trouvé la sérosité toxique pour les animaux dans quatre cas mortels.

Dans l'observation que nous rapportons le liquide n'était pas toxique, et pareille constatation avait été faite par Castaigne et Sicard, dans d'autres cas. Le fait n'est pas surprenant, car certaines substances toxiques inactives pour les animaux sains, sont d'une activité considérable vis-à-vis d'individus atteints d'insuffisance rénale. Il nous a paru vraisemblable d'ajouter que, dans le cas qui nous occupe, la forte teneur en chlorures a pu agir à double titre : en favorisant l'œdème péri-médullaire et péri-cérébral; en empêchant l'élimination des poisons amenés à la surface des centres nerveux, et en entretenant par effet de l'équilibre osmotique l'imprégnation des cellules cérébrales (Achard et Paisseau). Il y aurait donc eu double action : l'une purement mécanique, l'autre de désintoxi-

cation. La première est sous la dépendance immédiate de l'évacuation du liquide, l'autre d'effet plus lent, favorise la première.

En admettant cette explication, nous ne serons pas étonnés de voir certains cas de ponction lombaire pour urémie, couronnés d'un plein succès et peut-être suivis d'une guérison définitive, alors que, dans d'autres cas, la substance cérébrale sursaturée de produits toxiques ne tirera qu'un bénéfice très-passager de l'intervention. C'est ici que le liquide hypertoxique pour l'homme le sera pour les animaux. Le pronostic serait alors fatal pour le malade (Castaigne).

Rhumatisme franc aigu au cours d'une tuberculose pulmonaire

(*Echo médical du Nord*, 2 juillet 1905. En collaboration avec le docteur Breton).

C'est au moment où les travaux de Poncet et de l'Ecole de Lyon attiraient l'attention des cliniciens sur la nature des accidents articulaires observés chez les tuberculeux que nous avons publié cette observation.

Celle-ci, véritable type de rhumatisme tuberculeux aigu, a vu son diagnostic confirmé par l'examen bactériologique et anatomo-pathologique.

La malade, dont nous avons rapporté l'histoire, avait présenté tout d'abord les signes du rhumatisme aigu : début brusque avec élévation de température, rougeur, gonflement, douleur de l'articulation ; puis la fluxion avait gagné successivement un certain nombre d'autres articles. Le diagnostic semblait donc devoir s'imposer : polyarthrite rhumatismale aiguë. Mais la coexistence d'une tuberculose pulmonaire éveilla l'attention sur les accidents locaux présentés par la malade ; et bien qu'il fut difficile, au premier abord, de les différencier du rhumatisme franc, on remarqua que l'évolution de la maladie était extrêmement irrégulière, le liquide épanché très peu abondant, le traitement salicylé sans action, les complications cardiaques nulles, bien que l'affection ait duré plus de deux mois et demi.

Enfin l'autopsie léva tous les doutes. En effet, la formule leucocytaire du liquide était nettement en faveur de la bacillose, de même que la réaction agglutinante positive ; les lésions microscopiques étaient à peine marquées, plutôt liées à l'intoxication par la tuberculine qu'à l'infection directe par le bacille de Koch que l'on n'avait pu déceler ni dans les tissus ni dans le liquide.

La preuve était donc évidente de la nature de l'arthralgie et le diagnostic de rhumatisme tuberculeux s'imposait. Il s'agissait d'un type classique de cette affection, assez souvent observée chez les tuberculeux, mais dont la nature est la plupart du temps méconnue.

Les arthrites typhiques. — Etude clinique et expérimentale

(*Province Médicale*, 18 et 25 novembre 1905, en collaboration avec M. Breton).

L'action pyogène du bacille d'Eberth n'est plus mise en doute actuellement. Pendant longtemps, les suppurations au cours de la dothiénentérie furent attribuées tantôt à une infection secondaire, tantôt à une infection spécifique. La preuve bactériologique n'étant pas faite, la clinique était forcée d'en ignorer la nature exacte. Aujourd'hui, le bacille d'Eberth est isolé du pus ou de la sérosité des collections. Seules les raisons qui régissent la formation, la nature et le siège des abcès sont encore obscures.

Ayant observé dans le service de notre Maître M. le professeur Combemale des malades atteints de pseudo-rhumatisme au cours d'une dothiénentérie et ayant pu isoler chez eux le bacille spécifique, nous en avons profité pour étudier expérimentalement l'arthrite typhique.

Cliniquement et nous inspirant de nos observations personnelles, nous avons montré qu'il pouvait exister soit au début, soit au déclin d'une fièvre typhoïde, une polyarthrite séreuse subaiguë. Il est en effet fréquent de rencontrer cette forme anatomique vers la troisième semaine d'une dothiénentérie. Il s'agit toujours d'une localisation aux petites articulations qui évolue avec rapidité, s'accompagne de tuméfaction douloureuse, de rougeur de la peau et a une tendance naturelle à la guérison. Lorsque l'épanchement est ponctionné, on recueille un liquide séro-fibrineux, à formule cytologique spéciale (polynucléose), souvent amicrobien, renfermant exceptionnellement (2 cas) du bacille d'Eberth pur. La stérilité du liquide, la formule cytologique, semblent indiquer que le bacille a été phagocyté précocement.

Des cas semblables ont été rencontrés par Danlos et Straus, Méry et Péron, Florange, etc.

Une autre forme d'arthrite séreuse est observée à la convalescence de la maladie. Il s'agit, cliniquement, de phénomènes de pseudo-rhumatisme, plus obscurs que les précédents, à évolution torpide, caractérisés par des douleurs articulaires sans grand gonflement ni rougeur. Ces signes passent habituellement inaperçus, au milieu d'un cortège symptomatique plus bruyant.

Dans les deux formes d'arthrite séreuse précoce ou tardive, les auteurs ne sont pas d'accord au sujet des lésions anatomo-pathologiques. Beaucoup pensent que l'inflammation articulaire est secondaire à une ostéomyélite éberthienne. Personnellement, nous rejetons cette manière de

voir et croyons, tout au moins pour l'arthrite séreuse, que la synoviale est bien le siège d'une lésion congestive primitive.

Retenons encore qu'une arthrite primitivement séreuse peut suppurer, et par cela même donner lieu à des phénomènes cliniques différents.

L'arthrite purulente est habituellement tardive et se localise aux grosses articulations, hanche, genou, épaule, etc. Elle débute par une phase aiguë, très douloureuse, avec tuméfaction considérable. Elle provoque l'impotence fonctionnelle du membre et parfois s'accompagne d'abcès musculaires, de fusées purulentes sous-cutanées et de fistules difficilement guérissables. Il n'est pas étonnant que l'ankylose et la luxation soient alors son aboutissant. Sur 43 cas d'arthrites observées par Keen, il y eut 30 luxations spontanées, 28 de la hanche et 2 de l'épaule.

L'arthrite suppurée peut cependant guérir, mais alors elle semble abandonner sa localisation sur les grands articles, pour être oligo-articulaire, envahir les petites articulations de la main et du pied et évoluer avec moins de fracas. La guérison en est lente et dure des mois.

Dans les deux cas, les lésions anatomiques consistent en dénudations des surfaces de contact, en ostéopériostites et synovites de voisinage. Ici l'ostéomyélite a pu être la première manifestation de la localisation éberthienne.

Enfin, il existe une arthrite pyohémique au cours de la fièvre typhoïde. Le bacille d'Eberth peut encore être incriminé, mais généralement il n'est pas seul agent microbien causal. Les plaies cutanées, les complications pulmonaires, les escarres intestinales, sont autant de foyers d'infection secondaire. Le pneumocoque, le staphylocoque, le streptocoque, cultivent aisément dans l'article. Cette forme d'arthrite s'accompagne du tableau symptomatique de l'infection purulente.

Il existe donc cliniquement une démarcation assez nette entre les formes séreuse et purulente. Est-ce à dire qu'elle soit absolue et que dans chaque cas on puisse prédire de l'avenir du membre atteint? Nous ne le pensons pas. La nature de l'épanchement ne semble pas liée à une cause révélable par la simple observation. L'expérimentation peut seule nous instruire et nous allons maintenant exposer le résultat des recherches que nous avons faites dans ce but.

1o *Inoculation intra-articulaire. a) Arthrite suppurée.* — Dans une première série d'expériences, nous avons fait l'inoculation intra-articulaire de culture jeune.

Déjà le lendemain la patte est chaude, tuméfiée, sensible, et si l'on sacrifie l'animal le second jour, l'arthrite est constituée. Elle est toujours suppurée, d'abord quelques gouttes de pus, puis la quantité augmente progressivement : la synoviale est distendue, congestionnée, tapissée de fausses membranes. Le maximum de l'épanchement est atteint le dixième jour après l'injection.

A ce moment, il est possible de retirer plus de 3 centimètres cubes de pus épais, grumeleux, jaunâtre, renfermant en abondance le bacille typhique.

Les ensemencements pratiqués sont toujours positifs.

Malgré l'énorme abcès articulaire, la généralisation ne se fait jamais. A l'autopsie tous les organes sont sains : seule la capsule est atteinte. L'os lui-même ne paraît pas touché, il est à peine plus nacré que d'habitude, la moelle osseuse est normale. La synoviale épiphysaire est recouverte d'une fausse membrane grisâtre peu adhérente. L'injection des vaisseaux est extrêmement accentuée et même en certains points, on rencontre des taches ecchymotiques. Les ligaments sont disjoints, les cartilages érodés, séparés de l'os par un abondant dépôt fibrineux.

Le pus renferme des cellules endothéliales desquamées et dégénérées, et surtout de très nombreux leucocytes polynucléaires dont certains sont déjà granuleux ou graisseux. A l'examen direct sur lame, on trouve toujours le bacille typhique. Ce bacille, très fréquemment phagocyté, présente rapidement des formes de dégénérescence multiples, analogues à celles que l'on rencontre dans les péritonites ou les pleurésies provoquées chez les animaux.

Le bacille d'Eberth disparaît du reste quand l'épanchement vieillit, de même que les cellules endothéliales : au dixième jour, par exemple, on ne rencontre plus que des polynucléaires dans l'exsudat. La culture permet de déceler le bacille beaucoup plus longtemps : un mois après l'inoculation, les ensemencements sont encore fertiles. L'articulation malade conserve à ce moment l'aspect que nous venons de décrire : seul le pus diminue en quantité, la synoviale s'épaissit à peine, il n'y a pas de brides fibreuses, ni de tendance à la luxation spontanée (signalée chez l'homme).

Ce n'est que trois mois après, que la guérison paraît acquise. A ce moment la capsule est considérablement épaissie, richement vascularisée, mais l'ankylose n'est jamais complète. L'ensemencement pratiqué avec le liquide articulaire séreux à peine plus abondant que de coutume reste stérile.

L'examen histologique nous a prouvé que l'os voisin était intact : les lésions portent sur la synoviale et sur celle-ci seule.

En plus de lésions infectieuses notables, analogues à celles que les microbes banaux produisent dans les séreuses (exsudation de polynucléaires, congestion vasculaire, abcès du tissu conjonctif, etc.), on rencontre des lésions toxiques un peu spéciales : nécrose de coagulation, dégénérescences hyalines dues à l'action rapide du poison typhique.

Malgré ces désordres, l'évolution normale chez l'animal est la restitution ad integrum complète.

Dans tous les cas l'arthrite provoquée par l'inoculation directe est suppurée.

b) Arthrite séreuse. — Pour obtenir des formes séreuses nous avons essayé l'injection d'un bacille normalement avirulent, et toujours les résultats ont été négatifs ; l'introduction de toxine typhique dans la synoviale n'a pas amené de lésions notables. Ce fait négatif ne prouve rien, car cette toxine isolée par filtration sur bougie Chamberland était extrêmement peu active.

En chauffant le bacille virulent à 55° et même à 60°, pendant vingt minutes, nous obtenions encore par l'injection intra-articulaire des abcès renfermant le microbe vivant. Ce n'est qu'en le maintenant à 65° pendant vingt minutes que l'inoculation intra-synoviale a provoqué une arthrite séro-fibrineuse absolument comparable à celle rencontrée chez l'homme : léger dépôt pseudo-membraneux sur les surfaces osseuses, congestion intense des franges synoviales, abondant liquide séreux ne renfermant que de rares polynucléaires et des bacilles phagocytés. Ce liquide distendait fortement la capsule épaissie par places ; l'ensemencement est resté stérile. Cette arthrite persiste quelque temps, puis guérit très facilement ; l'épanchement est à son maximum le quatrième jour.

2° *Inoculation dans la circulation générale.* — Pour expliquer les cas d'arthrites survenues chez l'homme, les données précédentes ne peuvent nous servir. Nous avons donc essayé de réaliser les conditions dans lesquelles l'infection articulaire se produit au cours de la dothiénentérie.

Il est extrêmement difficile de provoquer ehez l'animal une fièvre typhoïde expérimentale. Les inoculations intra-vasculaires en particulier ne rappellent que d'une façon lointaine par leurs symptômes les cas observés en clinique. En effet, avec des doses élevées de bacilles virulents l'animal meurt en vingt-quatre à quarante-huit heures après avoir présenté une diarrhée plus ou moins abondante. Avec des doses faibles l'animal paraît à peine malade et se rétablit rapidement.

En continuant longtemps chez un même animal les inoculations de microbes vivants, on obtient au bout d'un certain temps des suppurations multiples portant sur toutes les séreuses (polyarthrite purulente).

Pour réaliser la forme monoarticulaire, il est nécessaire de procéder comme suit : inoculation dans les veines de 2 centimètres cubes de culture vivante, et immédiatement après, traumatisme léger portant sur une articulation quelconque. Dans ces conditions, la localisation se fait toujours sur le membre lésé. Le traumatisme peut précéder l'inoculation intra-vasculaire, le résultat est le même. Le mieux est de luxer pendant l'anesthésie chloroformique l'articulation fémoro tibiale du lapin. Le lendemain, l'arthrite est manifeste ; l'animal meurt du reste deux ou trois

jours après, d'infection typhique. Les lésions sont identiques à celles que nous avons signalées plus haut : arthrite suppurée renfermant le bacille vivant.

Toutes les notions que nous venons d'établir sont intéressantes à appliquer à la clinique humaine. Chez l'homme, au cours de la dothiénentérie, le bacille d'Eberth existe dans le sang. Sous l'influence d'un traumatisme extrêmement léger, ou bien par suite d'une lésion antérieure de l'article, le bacille va coloniser dans la synoviale.

S'il est très virulent, il produira des abcès multiples dans toutes les séreuses : forme pyohémique des anciens auteurs.

Si le terrain est un peu plus réfractaire, il se localisera sur telle ou telle articulation : forme oligo-articulaire suppurée.

S'il est plus atténué encore, la lésion sera plus légère et l'arthrite séreuse à bacille d'Eberth sera constituée.

CONCLUSIONS. — 1° Les complications articulaires survenues au cours de la fièvre typhoïde : arthrite suppurée ou séreuse, reconnaissent pour cause le bacille d'Eberth ; elles représentent soit deux stades différents d'une même affection, soit deux lésions distinctes et sont uniquement fonction de la virulence du bacille.

2° La première aboutit à des désordres étendus : ankylose, luxation, etc. La deuxième, plus latente, évolue sous les apparences d'un pseudo-rhumatisme. Elle doit être plus fréquente qu'on ne le pense. soit à la période de début, soit à la période d'état de la fièvre typhoïde. L'épanchement séro-fibrineux que l'on y trouve est d'ordinaire stérile, bien que la formule cytologique soit une polynucléose manifeste.

3° Les arthrites suppurées chez l'animal infecté par le bacille typhique s'obtiennent avec la plus grande facilité soit par inoculation intra-synoviale, soit par injection intra-vasculaire et traumatisme consécutif d'une articulation. Ce traumatisme, même très léger, amène toujours la localisation sur le membre lésé ; une affection antérieure de la jointure agit de même.

4° L'arthrite séreuse est obtenue par inoculation directe de bacilles atténués par la chaleur. Elle se produit également à la période de guérison des arthrites suppurées. Dans tous les cas, les ensemencements pratiqués avec le liquide sont stériles, le bacille typhique étant en effet immédiatement phagocyté comme dans les arthrites séreuses de l'homme.

5° Ces arthrites expérimentales sont toujours bénignes. La facilité de leur production nous indique qu'il faut éviter avec le plus grand soin les heurts articulaires, les mouvements exagérés des jointures chez les malades atteints de fièvre typhoïde.

Leucocytose digestive dans le cancer de l'estomac

(*Société de médecine du Nord*, avril 1905).

La leucocytose digestive. — Sa valeur diagnostique

(*Archives de médecine expérimentale*, juillet 1905).

Dans ce mémoire fait en collaboration avec le Docteur Breton, nous avons appelé l'attention des cliniciens sur l'importance de la recherche de la leucocytose digestive.

Après un rapide exposé historique de la question qui nous montre bien les opinions très contradictoires émises sur ce sujet par les différents auteurs tant sur l'existence du phénomène que sur sa cause physiologique, nous avons étudié successivement la leucocytose digestive chez l'homme sain et dans les différents états pathologiques. A ce dernier point de vue, nous avons insisté surtout sur l'étude de la réaction au cours du cancer de l'estomac, car déjà en 1890, Müller avait signalé que l'augmentation du nombre des leucocytes, pendant la période digestive, faisait toujours défaut chez les malades atteints de néoplasmes gastriques.

En nous servant des procédés normaux de numération, nous avons trouvé que chez l'homme sain, après un repas, l'élévation du taux des globules blancs était constante et qu'elle atteignait son maximum le matin, deux heures après la première ingestion d'aliments ; cette augmentation leucocytaire qui varie de trois à six mille globules en plus par millimètre cube porte à la fois sur les poly et les monucléaires, mais surtout sur ces derniers.

Cette augmentation n'est pas due aux oscillations normales du taux des leucocytes, car si l'on fait les numérations précédentes aux mêmes heures de la journée sur des sujets à jeûn, la leucocytose constatée est très faible et porte surtout sur les polynucléaires. De ces recherches il résulte donc que chez l'homme sain, après le repas, on trouve une augmentation du nombre des globules qui dépasse d'un tiers et parfois de moitié le nombre primitif.

Il nous a paru intéressant de vérifier si dans les différentes maladies gastriques, les résultats seraient les mêmes.

Sur 13 malades atteints de cancer de l'estomac observés dans le service de notre maître M. le Professeur Combemale à l'Hôpital de la Charité, nous avons rencontré douze fois l'absence de leucocytose digestive. Une première numération avait été faite le matin à jeûn,

une seconde, deux heures après le repas. Il s'agissait de cas les plus divers de cancer gastrique chez des sujets à différentes périodes de la maladie. Une seule fois le résultat a été douteux; dans cette observation, le malade atteint de sténose œsophagienne a présenté tardivement des symptômes du côté de l'estomac. A ce moment, l'examen de la leucocytose digestive répété à deux reprises a été négatif. L'autopsie a prouvé qu'il s'agissait d'un cancer de la partie inférieure de l'œsophage avec propagation toute récente au cardia : dans ce cas, l'absence de leucocytose avait coïncidé avec l'envahissement secondaire de l'estomac.

Chez un autre de nos malades il s'agissait de linite plastique évoluant avec tous les symptômes d'une tumeur maligne de l'estomac: ici encore la leucopénie a été notée après le repas.

En compulsant les statistiques nous avons vu que sur 163 cas signalés par les différents auteurs, 131 fois l'épreuve avait été négative dans les cas de cancer gastrique.

Ce signe possède donc une haute valeur; mais il n'existe pas seulement dans les cas de néoplasmes de l'estomac: nous avons démontré en effet que dans plusieurs cas de cancer du foie, primitif ou secondaire, la leucocytose digestive faisait encore défaut. Chose importante, dans d'autres cancers n'intéressant pas l'estomac et les glandes digestives, l'augmentation du taux des globules blancs a pu être constatée comme chez des sujets normaux.

Ces recherches ne permettent pas de conclure à l'infaillibilité de ce procédé de diagnostic : elles nous conduisent à admettre, qu'absente souvent à la période d'envahissement du cancer gastrique, la leucocytose post prandium manque toujours à la phase de cachexie.

Ce qu'il faut retenir, c'est que ce n'est pas le trouble seul des fonctions digestives qui cause le phénomène, car dans de nombreuses observations citées par nous d'affections gastriques les plus diverses, nous avons trouvé non pas de la leucopénie après le repas, mais bien une leucocytose variant comme chez l'homme sain de deux à six mille globules en plus.

Ce n'est pas non plus la dénutrition profonde présentée par les malades qui amène l'absence de réaction, car sauf de rares tuberculeux pulmonaires à la période agonique, la leucocytose digestive est la règle chez les malades, même les plus émaciés et les plus cachectiques.

Aussi avons-nous pu émettre les conclusions suivantes :

1° Il existe normalement chez l'homme sain une leucocytose post-digestive qui atteint son maximum deux heures après le repas, et qui dépasse notablement les oscillations journalières de la courbe leucocytaire chez l'homme à jeûn.

2° L'augmentation leucocytaire, constatée après le repas, porte principalement sur le taux des mononucléaires. Chez l'homme à jeûn, au

contraire, les faibles variations journalières portent sur la masse des polynucléaires.

3o La leucocytose post-digestive manque dans certains états pathologiques, et particulièrement au cours des cancers gastrique et hépatique.

4o L'absence de réaction n'est pas liée à la cachexie ou à l'anémie qui accompagnent presque toujours ces affections. Elle paraît être sous la dépendance d'un trouble fonctionnel irréparable d'organes digestifs qui ne peuvent être suppléés.

5o L'épreuve de la leucocytose digestive peut cependant être négative dans le cas de tumeur gastrique. On ne peut donc considérer ce procédé comme un moyen de diagnostic absolu. Il a néanmoins une importance considérable, plus considérable peut-être que les procédés chimiques recommandés, surtout si la numération manifeste un abaissement du taux leucocytaire primitif après le repas.

Le méningocoque et la méningite cérébro-spinale expérimentale

(*Echo médical du Nord*, 28 mai 1905, en collaboration avec le docteur Grysez).

Deux cas de méningite cérébro-spinale

(*Société de médecine*, 8 décembre 1905 et *Echo médical du Nord*, 24 décembre 1905, avec le docteur Breton).

Communication sur le méningocoque

(*Société de médecine*, 8 décembre 1905).

Contribution à l'étude du méningocoque

(*Annales de l'institut Pasteur*, janvier 1906. Avec le docteur Grysez).

Dans ces différents mémoires et communications nous nous sommes efforcé d'étudier le méningocoque et la méningite cérébro-spinale au point de vue clinique bactériologique et expérimental.

Les auteurs qui ont essayé de reproduire cette maladie chez les animaux n'ont obtenu dans la plupart des cas que des résultats incertains.

Après de nombreux essais infructeux nous avons eu l'occasion d'étudier un méningocoque isolé du liquide céphalo-rachidien d'un malade mort en deux jours de méningite cérébro-spinale suraiguë. Contrairement aux données courantes, ce microbe s'est montré très virulent pour tous les animaux de laboratoire et nous avons pu avec lui reproduire une méningite typique chez le lapin et le cobaye.

La meilleure méthode d'inoculation est l'inoculation intracérébrale.

Quelques gouttes de culture, inoculées sous la dure-mère des lapins et des cobayes, suffisent à produire très rapidement une méningite mortelle. La période d'incubation varie avec la virulence du germe : on peut augmenter celle-ci artificiellement (Le lapin se montre toujours plus sensible que le cobaye).

Fraîchement retiré du liquide céphalo-rachidien, ce méningocoque tue en 1 à 2 jours.

Pendant les premières heures l'animal ne paraît pas malade ; malgré une légère hyperthermie il continue à manger : puis, brusquement éclatent les symptômes de la méningite, qui évolue alors très rapidement.

Tout d'abord se montre une parésie des membres postérieurs qui s'étend aux membres antérieurs : lorsqu'on couche l'animal, il se remet difficilement sur ses pattes. La température rectale s'élève bientôt. Les réflexes sont exagérés et la percussion de la patte amène des contractures généralisées : il y a de l'hypéresthésie au crâne et au rachis. L'œil est larmoyant sans être congestionné, il est parfois recouvert d'un liquide riche en leucocytes et dans lequel on retrouve le méningocoque.

La déglutition est pénible ; il y a paralysie complète de la vessie et du rectum. Plus tard apparaissent des contractures de la nuque (la tête est renversée en arrière) et du thorax qui s'immobilise.

L'animal succombe à l'asphyxie progressive. La maladie dure quelques heures ou plusieurs jours, mais les symptômes sont les mêmes.

A l'autopsie, on trouve le cerveau et la moelle enveloppés d'un exsudat fibrineux renfermant en abondance des leucocytes polynucléaires et des méningocoques. La moelle est molle et diffluente, surtout à la portion lombaire ; le canal de l'épendyme est dilaté ; les méninges peuvent parfois être décuplées d'épaisseur, elle sont très congestionnées et adhérentes à la substance nerveuse.

Le cœur est mou, friable ; le péricarde rempli de liquide souvent hémorragique. Le sang est laqué. Les poumons sont congestionnés (noyaux de broncho-pneumonie) et il y a fréquemment du liquide dans les plèvres.

Le foie est gros, la rate hypertrophiée, parfois il y a de la péritonite. La vessie, toujours très distendue, occupe une grande partie de l'abdomen.

On trouve constamment le microbe dans les frottis de moelle, dans l'exsudat du canal rachidien et dans le sang ; très souvent dans le liquide conjonctival, dans le mucus nasal ; rarement dans l'urine.

Les coupes de la moelle montrent, dans tous les cas, des lésions considérables des méninges. La cavité sous-arachnoïdienne est remplie de leucocytes polynucléaires dans lesquels on reconnait facilement des méningocoques phagocytés. Les vaisseaux sont, en certains points, pleins de microbes, formant de véritables embolies septiques. Le canal épendymaire est distendu et, par places, rempli de leucocytes et de microbes.

Les cellules nerveuses, colorées par la méthode de Nissl, ne semblent pas dégénérées.

Les coupes sont absolument semblables à celles que Bettencourt a représentées (coupes de moelles provenant de morts de méningite cérébro-spinale).

L'inoculation intra-veineuse d'une culture de méningocoque tue le lapin en 30 à 40 heures. La dose à employer pour arriver à un résultat positif est d'un centimètre cube au moins pour un lapin de poids moyen.

Dans la cavité pleurale, une injection de quelques gouttes de culture en bouillon, amène la mort en 8 à 10 jours. A l'autopsie, on trouve dans

la plèvre une fausse membrane excessivement épaisse, refoulant le poumon, ayant une consistance molle, un aspect crémeux, une couleur jaune verdâtre.

Par inoculation intrapéritonéale, la mort survient après un jour ou deux ; les lésions sont celles de la péritonite exudative.

Par inoculation sous-cutanée, nous avons obtenu un résultat positif, en employant une dose élevée (3 c. c.)

A la dose de 1 centimètre cube, nous avons constaté seulement un amaigrissement considérable des animaux et un phlegmon dur, au point d'inoculation (sous la peau de l'oreille), avec survie de l'animal.

Nous avons échoué dans nos tentatives d'inoculation dans les muqueuses du nez, de l'oreille, de l'œil et de l'urèthre, même après avoir fait des excoriations superficielles.

Après l'inoculation dans la chambre intérieure de l'œil on observe seulement la formation d'un hypopyon.

Toutes les parties de l'organisme qui renferment le méningocoque donnent des cultures pures du microbe virulent.

Le sang, cependant peu riche en germes, fournit facilement une culture qui hémolyse rapidement les hématies du lapin.

Mais comme dans la rage, c'est la substance nerveuse qui peut le plus aisément servir à l'étude de la maladie expérimentale. Au lieu de s'adresser, pour ces inoculations, à des cultures toujours difficiles à conserver, il est plus sûr de prendre un fragment de cerveau retiré aseptiquement à un animal mort de méningite. Ce fragment de cerveau est broyé dans de l'eau stérile et inoculé sous les méninges d'un lapin ou d'un cobaye ; on peut ainsi, par des passages successifs, conserver indéfiniment un virus actif. On arrive au même résultat avec la moelle, le bulbe et le cervelet, qui sont aussi virulents que le cerveau à l'état frais.

Cette méthode de conservation du virus méningococcique peut être, avec grand avantage, remplacée par celle que j'ai indiquée pour la conservation du virus rabique et qui consiste à dessécher rapidement, dans le vide, le cerveau broyé d'un animal mort de méningite cérébro-spinale.

Les moelles suspendues dans l'air sec (en flacons à potasse caustique comme les moelles rabiques) s'atténuent progressivement. Cette atténuation progressive n'est pas régulière. Dans une première série d'expériences, au bout de 20 jours la virulence de nos moelles était nulle, et nous avions remarqué que la période d'incubation de la maladie devenait d'autant plus longue que l'émulsion avait été faite avec une moelle conservée depuis plus longtemps. Mais de nombreuses expériences ultérieures nous ont prouvé qu'en pratique ce résultat n'est pas un fait constant comme celui de l'atténuation des moelles rabiques. En tout cas, après 90 jours de dessiccation, toutes les moelles sont inactives.

Le microbe se conserve donc longtemps vivant dans les organes après qu'on les a retirés du corps, sa virulence diminue rapidement, mais sa vitalité persiste. La plupart des moelles restées plus de deux mois dans des flacons à potasse, et le cerveau sec après 3 mois de conservation, donnent en bouillon-ascite des cultures abondantes de méningocoque. Ces cultures sont d'ailleurs complètement inactives.

Ce méningocoque inactif ressemble exactement à celui que l'on trouve dans le liquide céphalo-rachidien de malades atteints de méningite épidémique ; très rapidement il perd la propriété de rester coloré par la méthode de Gram. Nous avons vu en effet que cette réaction colorante est liée à la vitalité et à la virulence du germe; elle varie aux différentes périodes de la vie du microbe et disparait rapidement quand il est placé dans des conditions défavorables.

Comme différents auteurs, à l'état pathologique et même à l'état normal nous avons pu isoler des fosses nasales un microbe présentant tous les attributs du diplocoque décrit par Weichselbaum. Chose curieuse chez un individu bien portant ce méningocoque isolé du mucus pharyngé se montrait virulent pour les animaux de laboratoire pendant l'hiver tandis que pendant l'été un microbe de même origine était toujours complètement inactif.

Ces faits expérimentaux sont intéressants à rapprocher de ce que l'on sait des conditions de développement de la méningite épidémique qui sévit en hiver au moment des infections nasales et cesse pendant la saison chaude.

Deux cas de méningite cérébro-spinale observés avec le D[r] Breton dans le service de notre maître le Professeur Combemale pendant l'année 1905 nous ont permis de vérifier chez l'homme les faits expérimentaux que nous venons de signaler et d'insister sur un certain nombre de signes cliniques de valeur.

L'un de nos malades présenta pendant une dizaine de jours tous les signes d'une fièvre typhoïde normale ; le séro-diagnostic seul était négatif; ce n'est que tardivement qu'apparurent des phénomènes méningés avec phases d'excitation, de régression et de coma final comme dans la méningite tuberculeuse. Seuls l'évolution plus rapide et surtout l'examen cytologique et bactériologique du liquide céphalo-rachidien permirent d'affirmer le diagnostic.

Le deuxième de nos malades eut une affection plus aiguë : ramassé dans la rue et transporté à l'hôpital, il mourut en 3 jours avec signes méningés terminés par le coma. Dans cette observation c'est la ponction lombaire seule qui fit poser le diagnostic.

Ces deux cas sporadiques sont très probablement attribuables à l'exaltation spontanée d'un méningocoque, hôte normal de l'organisme et

susceptible comme le pneumocoque de manifester dans des conditions particulières une virulence considérable.

Dans nos deux observations les méningocoques isolés du liquide céphalo-rachidien furent inoculés par trépanation à des lapins : seul le germe provenant du deuxième malade se montra virulent.

Les animaux inoculés présentèrent rapidement tous les signes d'une méningite durant 8 jours et plus, terminée par la mort brusque après une rémission passagère comme chez les malades observés.

A côté de ces données bactériologiques, les observations cliniques ont permis de mettre en lumière l'importance des faits suivants :

1o La valeur du signe de Kernig, signe de début disparaissant à la période de rémission pour réapparaître quand une aggravation se manifeste.

2o La présence d'herpès labial précoce et discret comme l'ont signalé récemment MM. Achard et Chauffard.

3o La constance de la céphalée plus intense, plus durable que dans la méningite tuberculeuse où dominent la rêvasserie et le délire calme.

4o Les modifications du pouls qui, sans changement de la courbe thermique, est susceptible de passer d'un jour à l'autre de 58 à 160 pulsations, alors que la température marque 35o4 ;

5o L'existence d'une polyurie (3 litres d'urine et plus par 24 heures), fait qui confirme les recherches de MM. Lœper et Gouraud sur l'augmentation de secrétion urinaire chez les individus atteints de méningite;

6o Enfin, l'importance de la ponction lombaire. L'hypertension du liquide céphalo-rachidien n'est pas constante, mais l'examen bactériologique et la formule cytologique sont très caractéristiques. Contrairement à ce que l'on constate dans les autres méningites aiguës, la formule leucocytaire n'est pas exclusivement de la polynucléose. Nous n'avons rencontré celle-ci qu'au début ; mais très rapidement la mononucléose s'installe et nous n'avons trouvé que des mononucléaires grands et moyens dans les deux liquides céphalo-rachidiens prélevés à la dernière période de la maladie.

Un cas de pleurésie purulente à bacilles de Pfeiffer

(*Echo médical du Nord*, 3 juin 1906).

Les cas de pleurésie purulente à bacilles de Pfeiffer se comptent. On en connaît à l'époque actuelle quatre observations.

Dans le cas que nous rapportons, il s'agissait d'un adulte qui après une grippe banale présenta tous les signes cliniques d'un empyème.

Le cytodiagnostic (polynucléose), l'examen bactériologique et les cultures montrèrent qu'il s'agissait d'une pleurésie purulente à bacilles de Pfeiffer.

La reproduction de la maladie fut impossible chez les animaux. Ce n'est qu'en suivant les indications de Slatineuno (injection intrapéritonéale de deux gouttes d'acide lactique, puis inoculation massive de cultures), que l'on a pu déterminer chez le cobaye une péritonite purulente et la généralisation secondaire du microbe.

Il y a là un procédé qui peut servir dans certains cas difficiles à caractériser d'une façon nette le bacille de Pfeiffer dont la spécificité est encore actuellement très discutée.

L'action des rayons de Rœntgen sur la tuberculose cutanée expérimentale

(*Echo médical du Nord*, 15 juillet 1906. En collaboration avec le Dr Sonneville).

Les rayons X donnent, on le sait, d'excellents résultats dans le traitement du lupus.

Comment agissent-ils? Détruisent-ils les bacilles tuberculeux ? Non, depuis longtemps on a montré que même à des doses énormes, ils ne diminuent en rien leur virulence.

Faut-il admettre qu'ils modifient les tissus d'une façon favorable et qu'ils aident d'une façon puissante l'organisme dans sa lutte contre l'infection? Il semble que non, si l'on s'en tient aux expériences faites jusqu'à ce jour sur les animaux. Toujours les lésions tuberculeuses expérimentales, soit des séreuses, soit des ganglions lymphatiques ont été fâcheusement influencées par les rayons Rœntgen. Les expériences de Bergonié et Teissier sont à ce sujet tout à fait démonstratives.

Frappé de cette contradiction entre les résultats cliniques et les résultats expérimentaux, nous nous sommes demandé si l'on ne pouvait pas l'expliquer par la grande différence des lésions traitées dans les deux cas. Le lupus humain a, en effet, une tendance naturelle à se cicatriser, à guérir. Toute autre est l'évolution de la tuberculose provoquée chez les animaux, tuberculose qui marche rapidement vers la généralisation et vers la mort.

Guidé par cette hypothèse, nous avons essayé de reproduire le lupus chez les animaux. Nous avons choisi comme sujet d'expérience le lapin et après différents essais, nous avons employé la méthode suivante : nous inoculons avec une aiguille très fine dans le derme de la peau du dos une

goutte d'une culture de tuberculose. Nous faisons ainsi de chaque côté quatre ou cinq inoculations.

Les premiers symptômes n'apparaissent qu'au bout de quinze jours environ. Ils sont d'ailleurs variables suivant les cas et nous pouvons les diviser en deux séries.

Tantôt au point d'inoculation apparaît une petite tumeur, située dans le derme. Elle grossit peu à peu ; d'abord dure, elle finit par se ramollir et par s'ouvrir au dehors. C'est une gomme tuberculeuse, comme le montre l'examen histologique.

Dans d'autres cas, il ne se forme pas de tumeur, mais au point d'inoculation apparaît une petite ulcération, qui grandit lentement, et qui au bout de quelques mois, tend à se cicatriser. L'examen anatomo-pathologique est dans ce cas très intéressant. Il montre en effet des lésions qui se rapprochent beaucoup du lupus de la peau. Dans la couche moyenne du derme, on trouve de nombreux follicules, avec de rares cellules géantes, sans qu'on puisse y déceler le moindre bacille de Koch. Ces follicules ne semblent pas tendre vers l'ulcération. Ils sont encerclés par du tissu conjonctif fibreux, avec de nombreux vaisseaux de nouvelle formation, l'organisme s'efforçant de limiter la lésion et de l'étouffer. A l'autopsie quatre mois après l'ulcération, on ne trouve aucune trace de tuberculose dans les différents organes. Comme le lupus, cette infection tuberculeuse expérimentale n'a pas de tendance à se généraliser.

Parvenu ainsi à provoquer chez l'animal une tuberculose cutanée tout à fait analogue au lupus, nous avons essayé sur elle l'action des rayons X. Nous avons adopté dans ces expériences les règles usitées en radiothérapie, ne faisant jamais absorber par la peau dans une séance une dose supérieure à la dose maxima indiquée par les pastilles de Sabouraud-Noiré. Les séances de traitement étaient faites tous les huit jours.

Pour suivre pour ainsi dire pas à pas l'évolution des lésions et l'action des rayons Rœtgen, nous faisions de chaque côté du corps sur la peau du dos quatre ou cinq inoculations. L'un des côtés était traité aussitôt que les lésions commençaient à se manifester, tandis que l'autre était protégé par une lame de plomb. Au fur et à mesure que le traitement avançait, nous prélevions l'un des foyers tuberculeux traités et l'un des foyers non traités.

Nous avons pu constater ainsi que les rayons X ont plutôt retardé la guérison des petites ulcérations qui, laissées à elles-mêmes, se cicatrisaient à la longue. L'examen biologique montrait que les nodules lupiques s'étendaient excentriquement, sans que le tissu conjonctif voisin parût s'organiser pour limiter la lésion.

D'autre part, l'épiderme présentait des lésions caractéristiques, que l'on ne pouvait attribuer à la présence du foyer tuberculeux, mais qui étaient produites par les rayons X : amincissement de l'épiderme, dégéné-

rescence cavitaire des cellules de Malpighi, atrophie des bulbes pileux, chute des poils, enfin pigmentation intense de la couche superficielle du derme. Ces lésions se rencontraient dans toutes les régions soumises aux rayons X. Nous les avons décrites comme étant le prélude de la radiodermite.

Ainsi donc nous sommes arrivé aux conclusions suivantes : dans les cas traités, qu'il s'agisse de lésions gommeuses ou de lésions nodulaires comparables au lupus humain, le résultat est le même : lésions intenses de l'épiderme provoquées par la radiothérapie, retard dans la tendance naturelle de la néoplasie à évoluer vers la guérison.

Sur l'origine intestinale de l'anthracose pulmonaire

(*Annales de l'Institut Pasteur,* décembre 1905. En collaboration avec le Dr Grysez).

Sur la pénétration des poussières minérales et des graisses à travers la paroi du tube digestif

(*Presse médicale,* 11 août 1906. En collaboration avec le docteur Sonneville).

Sur l'origine intestinale de la pneumonie et d'autres infections phlegmasiques du poumon

(Comptes rendus *Société de Biologie,* juillet 1905. *Presse médicale,* 1er sept. 1906. En collaboration avec les docteurs Calmette et Grysez).

L'anthracose pulmonaire physiologique d'origine intestinale

(Comptes rendus de l'*Académie des Sciences,* 3 décembre 1906).

Même sujet

(Comptes rendus de la *Société de Biologie,* 8 décembre 1906. En collaboration avec les docteurs Calmette et Grysez).

La pénétration du germe de la tuberculose dans l'organisme était autrefois uniquement attribuée à l'inhalation des poussières chargées de bacilles. Cependant Chauveau en 1868 avait déjà signalé le rôle possible du tube digestif comme voie d'accès de l'infection et Behring avait émis plus récemment l'idée que la tuberculose pulmonaire de l'adulte pouvait n'être que la reviviscence tardive d'une infection intestinale contractée dans le jeune âge.

M. le Professeur Calmette, à la suite d'expériences faites en collaboration avec M. Guérin, se range à l'opinion de Behring pour ce qui est de l'origine intestinale de la tuberculose pulmonaire. Ses recherches lui ont montré en effet la difficulté qu'il y a à réaliser la tuberculisation par inhalation. C'est ainsi que dans une expérience que nous avons exécutée avec lui chez deux cobayes qui pendant vingt minutes avaient été placés sous une cloche en verre dans un courant d'air chargé de bacilles bovins virulents, l'inoculation révéla la présence de bacilles dans l'œsophage,

alors que la trachée n'en contenait pas et que les poumons en montraient dans un cas seulement et en petite quantité. M. Calmette n'admet pas cependant que les lésions pulmonaires de l'adulte soient la manifestation d'une ancienne infection intestinale. Pour lui les adultes prennent directement la tuberculose pulmonaire par voie intestinale parce que leurs ganglions mésentériques sont perméables aux bacilles.

C'est dans le but de confirmer cette conception que nous avons entrepris avec M. le Docteur Grysez, une série d'études sur l'origine intestinale de l'anthracose pulmonaire.

L'imprégnation du parenchyme pulmonaire par des poussières minérales et sa pénétration par des microbes sont en effet des phénomènes connexes et qui doivent reconnaitre un même mécanisme.

Jusqu'ici l'opinion unanime était que l'anthracose pulmonaire résultait de l'apport des poussières charbonneuses aux bronches et aux alvéoles par l'air inhalé. Nos expériences nous ont conduit à affirmer qu'il n'en est pas toujours ainsi et qu'à côté de l'anthracose par inhalation, il en existe une autre qui se fait par ingestion ; celle-ci étant même plus fréquente que celle-là et plus conforme à l'anthracose normale.

Nous avons fait nos expériences sur des cobayes et des lapins. Nous avons eu soin de ne nous servir que d'animaux maintenus depuis plusieurs semaines à l'abri des fumées et qui ne présentaient pas cette anthracose physiologique signalée par Cohn et Schültz comme une cause d'erreur possible.

Nous avons introduit dans l'intestin de nos sujets des poussières de charbon, soit en mélangeant à leurs aliments du noir de fumée ou de l'encre de Chine, soit en leur faisant déglutir une solution de cette encre, soit en leur introduisant directement la solution dans l'estomac à l'aide de la sonde œsophagienne, soit enfin en la leur injectant après laparotomie dans l'intestin grêle.

Un cobaye adulte soumis à l'ingestion de noir de fumée par l'un quelconque de ces procédés, sacrifié 12 à 24 heures après, présente à l'autopsie, des poumons criblés de petites taches noires abondantes surtout à la surface; les ganglions trachéo-bronchiques sont tuméfiés, ceux du mésentère sont indemnes.

La même expérience faite chez le cobaye jeune, conduit à des résultats complètement différents ; les poumons sont indemnes alors que les ganglions mésentériques sont absolument infiltrés de particules charbonneuses.

Ces résultats sont d'une grande netteté; ils sont constants surtout chez le cobaye. L'anthracose est bien le résultat de l'ingestion et non de la pénétration accidentelle des poussières dans la trachée, car, chez de nombreux témoins sacrifiés immédiatement après le repas ou le cathétérisme, nous n'avons jamais trouvé la moindre particule de noir dans la

trachée. Elle est très visible quand on a sacrifié l'animal par section du cou, car on évite ainsi la coloration foncée des poumons asphyxiques et les embolies noires se détachent sur le fond blanc du tissu pulmonaire. Elle apparaît dès la douzième heure, mais si l'animal a été sacrifié de 48 heures à 5 jours après une seule ingestion elle est de moins en moins nette, le noir qui s'était arrêté dans le poumon disparaissant peu à peu.

Ces premières expériences prouvent la possibilité de l'anthracose pulmonaire d'origine intestinale ; elles viennent aussi à l'appui de l'opinion de M. Calmette sur le rôle d'arrêt joué par les ganglions mésentériques chez les animaux jeunes et leur perméabilité chez l'adulte.

L'anthracose pulmonaire par inhalation est, elle aussi, possible dans certaines conditions que nous avons déterminées au cours d'autres expériences ; mais elle diffère profondément de l'anthracose par ingestion.

Il faut pour la réaliser rapidement, plonger les animaux dans une atmosphère saturée de noir de fumée et cela pendant un temps relativement considérable : 30 minutes à 1 heure. On voit alors le noir de fumée envahir la trachée, les bronches, les alvéoles, mais on ne remarque pas les dépôts sous pleuraux qui sont la marque de l'anthracose par ingestion et aussi de l'anthracose normale. Cette constatation macroscopique est d'ailleurs confirmée par les nombreux examens histologiques que nous avons effectués au cours de nos recherches. Dans l'anthracose par ingestion les particules de charbon se trouvent dans le parenchyme et sous la plèvre ; dans l'anthracose par inhalation elles tapissent les parois alvéolaires et bronchiques ; on ne les voit pas dans le parenchyme ni sous la plèvre. En d'autres termes l'anthracose par ingestion est parenchymateuse et sous pleurale ; l'anthracose par inhalation est péribronchique et alvéolaire.

La possibilité de l'anthracose pulmonaire par ingestion démontrée et son individualité bien établie à côté de celle par inhalation, il nous restait pour compléter notre démonstration à montrer le trajet suivi par les particules charbonneuses depuis leur point de départ dans l'intestin, jusqu'à leur arrivée dans le parenchyme pulmonaire. Un premier point à mettre en évidence était le passage des poussières à travers la paroi intestinale. On sait que la plupart des auteurs soutiennent l'imperméabilité absolue de la muqueuse du tube digestif aux substances non dissoutes. Nous avons entrepris pour montrer comment se fait ce passage une série d'expériences en collaboration avec M. le Docteur Sonneville. Nous donnerons plus loin le résumé de ces recherches et nous nous contenterons d'exposer ici les résultats auxquels nous sommes arrivé. Les particules solides arrivent dans l'intestin grêle 3 heures après l'ingestion ; on les voit alors pénétrer entre les cellules du plateau épithélial de la muqueuse, puis englobées dans les leucocytes passer dans le chylifère central. Cinq heures après l'ingestion on ne constate plus que de rares

granulations dans le chylifère et dans l'épithélium ; elles se retrouvent au contraire en abondance dans la couche musculaire et le réseau sous-péritonéal. Le même phénomène se passe dans le gros intestin après injection de noir de fumée dans l'intestin grêle.

Les poussières ayant traversé la paroi intestinale sont reprises par les voies lymphatiques et de là transportées au poumon. On peut suivre facilement cette deuxième étape de leur marche vers le parenchyme pulmonaire en introduisant directement le noir de fumée dans la séreuse péritonéale. Nous avons pu nous convaincre que dans ces conditions 24 heures après une seule injection d'un centimètre cube d'encre de chine il existe chez le cobaye adulte une anthracose pulmonaire légère mais nette, tandis que chez le cobaye jeune jamais le poumon ne présente de traces d'infiltration alors que les ganglions mésentériques sont gorgés de noir. L'examen microscopique de ces ganglions montre des granulations noires abondantes dans les travées ganglionnaires et surtout dans la couche corticale.

De nos expériences résultent donc les conclusions suivantes : Les particules solides de dimensions suffisamment fines introduites dans le tube digestif traversent les parois intestinales. — Elles sont reprises par les voies lymphatiques et arrêtées par les ganglions mésentériques. Chez l'adulte elles franchissent cette barrière et arrivent au poumon. Elle déterminent dans cet organe une anthracose de caractères spéciaux (parenchymateuse et sous pleurale), différente de celle par inhalation et qui rappelle de plus près l'anthracose habituelle observée chez l'homme.

C'est bien là le mécanisme de la tuberculisation des poumons admis par M. le professeur Calmette, mécanisme qui doit s'appliquer probablement aussi à la pathogénie d'une foule d'autres affections phlegmasiques du poumon de l'homme et des animaux.

Partant de cette idée nous avons essayé en collaboration avec M. le Professeur Calmette et M. le Dr Grysez d'utiliser la voie intestinale comme moyen d'introduction du pneumocoque dans l'organisme en vue d'obtenir la pneumonie expérimentale. Nous avons fait ingérer à des cobayes adultes quelques centimètres cubes d'une culture virulente de pneumocoque et nous les avons sacrifiés 24 heures après. Nous avons chez ces animaux et chez des lapins soumis à la même ingestion trouvé les poumons fortement congestionnés et renfermant du pneumocoque en plus ou moins grande abondance ; mais nous n'avons dans aucun cas observé les lésions caractéristiques de la pneumonie lobaire de l'homme. Nous avons d'ailleurs vainement essayé de provoquer l'apparition de celles-ci en soumettant nos animaux à différents traumatismes (pulvérisations d'éther, immersion dans l'eau, chocs, piqûres) qui sont considérés en pathologie humaine comme causes occasionnelles de la pneumonie.

Il n'en est pas moins vrai que le pneumocoque était arrivé jusqu'au

parenchyme pulmonaire ; sans doute il avait été détruit en chemin par les leucocytes et l'action bactéricide de la lymphe, mais le résultat eut été différent si ces actions phagocytaires avaient été empêchées ou contrariées par des influences que nous n'avons pu réussir à faire naître.

Absorption des matières grasses. — Les recherches précédentes nous ont suggéré l'idée de préciser le mode de pénétration des substances grasses à travers les parois du tube digestif. Cette question est encore extrêmement discutée.

Les graisses peuvent-elles passer en nature quand elles ont été préalablement émulsionnées à l'état de granulations très fines, et sont-elles pour ainsi dire phagocytées par l'épithélium intestinal comme le veulent certains observateurs?

Ou bien, comme l'admettent la plupart des auteurs modernes, Pflüger entre autres, sont-elles complètement dédoublées en acides gras et glycérine par le suc pancréatique, puis absorbées sous forme de savons alcalins solubles ou sous forme d'acides gras libres, grâce à la solubilité de ces acides gras dans la bile ? On ne le sait pas encore avec certitude. La théorie la plus en faveur aujourd'hui est la dernière.

Mais la constatation faite par nous que les granulations insolubles très fines peuvent franchir la muqueuse intestinale était un argument nouveau en faveur de la première théorie. Aussi avons-nous cru intéressant, pour décider cette question de faire les expériences suivantes. Nous avons fait ingérer aux animaux, cobayes et lapins, une émulsion de graisse traitée par l'acide osmique. On sait que les matières grasses sous l'influence de cet acide prennent une teinte brune plus ou moins foncée par suite de la réduction de l'acide osmique. Les globules de graisse ainsi colorés sont facilement reconnaissables au microscope. Si les graisses neutres sont absorbées en nature, nous devons retrouver ces globules colorés, dans la muqueuse intestinale, dans les chylifères, et même dans le sang au moment de l'absorption.

L'examen des différents organes était fait à l'aide du microtome à congélation, afin d'éviter les réactifs employés dans l'inclusion à la parafine, qui auraient dissous les matières grasses. La pièce à couper, imbibée de gomme, était refroidie par simple pulvérisation d'éther.

Nous avons pu constater ainsi que ni les coupes d'intestin grêle, ni le chyle, ni les coupes de poumon ne présentaient jamais de globules colorés.

De même si au lieu de faire ingérer des globules graisseux ou traités par l'acide osmique, nous faisions absorber de l'huile colorée par le Soudan III. Les gouttelettes de graisse dont étaient bourrées les cellules épithéliales étaient toujours incolores.

Nous avons pu faire des constatations analogues chez un Nématode,

l'ascaris du cheval, dont l'intestin formé d'une seule couche de cellules, se prête bien aux observations histologiques.

De ces expériences il faut donc admettre que les graisses neutres ne sont jamais absorbées en nature sous forme d'émulsion fine ; elles sont dédoublées complètement avant de franchir l'épithélium intestinal.

LILLE.—IMP. CENTRALE DU NORD 12, RUE LEPELLETIER.